

Role of Omega-3 Fatty Acids in Dyslipidemia and Cardiovascular Diseases

Grace Fonda¹, Raymond Pranata¹, Hadrian Deka²

¹Faculty of Medicine, University of Pelita Harapan, Tangerang

²Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta

Globally, coronary heart disease (CHD) is a leading cause of mortality and morbidity, especially in developing countries. Both marine and plants sources of omega-3 fatty acids has been shown to be beneficial in reducing CHD mortality. Beside of anti-arrhythmic effects, omega-3 has been shown anti-thrombotic and anti-atherosclerotic effect. In 2011, US population spent about 25 billion US dollar for omega-3 supplement; it is projected to be 35 billion US dollar in the year 2016. Several reviews on randomized controlled trial conclude that omega-3 fatty acids reduced plasma triglyceride level consistently in a dose-dependent fashion. Other beneficial effects on blood pressure, endothelial function and high density lipoprotein (HDL) level participate in lowering CHD mortality. American Heart Association (AHA) recommended routine fish consumption as secondary prevention in patient at risk. Omega-3 fatty acids role in primary prevention is inconclusive and need further investigation regarding cost-benefit and bleeding risk.

(J Kardiol Indones. 2016;37:213-22)

Keywords: omega-3, dyslipidemia, prevention, atherosclerosis, triglyceride

Peran Asam Lemak Omega-3 pada Dislipidemia dan Penyakit Kardiovaskular

Grace Fonda¹, Raymond Pranata¹, Hadrian Deka²

Penyakit jantung koroner (PJK) menempati urutan pertama penyebab mortalitas dan morbiditas secara global, terutama di negara berkembang. Asam lemak omega-3 baik dari hewan laut maupun tanaman disebutkan dalam beberapa studi terbukti dapat menurunkan risiko kematian akibat penyakit jantung koroner. Selain efek anti-aritmiknya, asam lemak omega-3 juga ditemukan memiliki efek anti-trombotik dan anti-aterosklerotik. Pada tahun 2011, masyarakat Amerika Serikat menghabiskan sekitar 25 miliar dolar AS untuk suplemen omega-3; angka ini diperkirakan mencapai 35 miliar dolar AS pada tahun 2016. Kajian terhadap beberapa uji terkontrol acak menunjukkan asam lemak omega-3 secara konsisten menurunkan kadar trigliserid plasma bergantung dari dosis yang diberikan. Efek lainnya terhadap penurunan tekanan darah, perbaikan fungsi endotel, dan peningkatan kadar *high density lipoprotein* (HDL) dalam darah juga disebut berperan menurunkan mortalitas pada PJK. American Heart Association (AHA) merekomendasikan konsumsi ikan yang rutin sebagai bentuk pencegahan sekunder pada kelompok pasien berisiko tinggi PJK. Peran asam lemak omega-3 sebagai pencegahan primer perlu dikaji lebih lanjut dengan mempertimbangkan risiko perdarahan dan besarnya biaya yang dikeluarkan untuk suplemen omega-3.

(J Kardiol Indones. 2016;37:213-22)

Kata kunci: omega-3, dyslipidemia, prevensi, atherosclerosis, trigliserida

Latar Belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) masih menduduki posisi pertama sebagai penyebab mortalitas dan morbiditas di negara berkembang. Penyakit kardiovaskular adalah penyakit gangguan pada jantung dan pembuluh darah. Karena sistem kardiovaskular sangat vital, penyakit kardiovaskular menjadi sangat berbahaya bagi kesehatan. Ada banyak macam penyakit kardiovaskular,

tetapi yang paling umum dan paling terkenal adalah penyakit jantung dan stroke. Dislipidemia adalah suatu kelainan pada salah satu atau keseluruhan metabolisme lipid yang dapat berupa peningkatan ataupun penurunan profil lipid, meliputi peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar trigliserida (TG), peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL). National Cholesterol Education Program (NCEP) merekomendasikan deteksi dini, evaluasi, dan penatalaksanaan kadar kolesterol yang tinggi—terutama kolesterol LDL—sebagai target terapi primer untuk kelompok individu dengan risiko PJK.

Alamat Korespondensi

dr. Hadrian Deka, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.
E-mail: hadrian.deka@gmail.com.

Namun demikian, beberapa bukti studi menunjukkan peningkatan kadar triasilgliserol plasma sebagai faktor risiko independen terhadap kejadian PJK.^{1,2}

Beberapa uji klinis dan studi epidemiologi menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 memiliki peran signifikan dalam mencegah PJK. Asam lemak omega-3 adalah asam lemak poliatikjenuh dengan sebuah ikatan rangkap-dua (C=C) dimulai setelah atom karbon ketiga dari salah satu ujung rantai karbonnya. Asam lemak ini memiliki dua ujung—salah satu ujungnya adalah asam (COOH) dan ujung yang lain adalah metil (CH₃). Lokasi ikatan rangkap-dua pertama berlawanan dari ujung metilnya, yang juga dikenal sebagai ujung omega (ω) atau ujung *n*.^{67,68} Sumber asam lemak omega-3 berasal dari makanan termasuk minyak ikan yang kaya akan asam eikosapentanoik (EPA) dan asam dokosaheksaenoik (DHA) bersama dengan asam alfa-linolenik dari tumbuhan. Beberapa mekanisme menjelaskan efek kardioprotektif omega-3, termasuk sebagai antiaritmik, hipolipidemik, dan antitrombotik.³ Asam lemak omega-3 merupakan suplemen yang paling sering diresepkan di seluruh dunia. Pada tahun 2011, masyarakat di Amerika Serikat menghabiskan sekitar 25 miliar dolar AS untuk suplemen omega-3. Angka ini diperkirakan mencapai 35 miliar dolar AS pada tahun 2016.⁴

Masalah

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian secara global. Semakin hari semakin banyak individu meninggal karena penyakit kardiovaskular dibandingkan karena penyakit lain. Sekitar 17,5 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular pada tahun 2012, mewakili 31% dari total kematian secara global. Dari kematian ini, sekitar 7,4 juta meninggal karena PJK dan 6,7 juta karena stroke.^{5,6} NCEP merekomendasikan kontrol kadar LDL sebagai target terapi utama pada orang dewasa untuk mencegah kejadian PJK.⁷ Namun demikian, studi menemukan bahwa kadar trigliserida plasma menjadi faktor independen dari terjadinya PJK.^{8,9,10} Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan peningkatan 1 mmol triasilgliserol per liter berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 14% dan 37% pada laki-laki dan perempuan.¹¹ Sebagai tambahan, konsentrasi triasilgliserol sering kali dihubungkan dengan faktor aterogenik seperti obesitas, konsentrasi HDL yang rendah, partikel

LDL yang kecil, tekanan darah tinggi, dan resistensi insulin.^{12,13} Kombinasi kelainan metabolik ini yang kemudian disebut sebagai sindroma metabolik dan meningkatkan risiko kejadian PJK tanpa melihat kadar LDL.⁷

Studi Epidemiologi dan Observasi

Pada tahun 1970, Dyerberg et al. mengevaluasi kebiasaan makan pada populasi Eskimo di Greenland—populasi yang terkenal memiliki angka PJK terendah.¹⁴ Studi ini merupakan studi epidemiologi pertama yang mencari hubungan antara konsumsi asam lemak omega-3 dengan angka kejadian PJK. Hasil yang didapat mengindikasikan bahwa diet Eskimo bukanlah diet rendah lemak dan sekitar 39% kalori hariannya justru didapatkan dari lemak. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa 9% total kalori harian didapatkan dari lemak jenuh sedangkan 4,2% total kalori harian didapatkan dari asam lemak tak jenuh omega-3. Hal ini bertolak belakang dengan temuan kebiasaan makan pada populasi etnis yang sama di Denmark dengan angka PJK yang jauh lebih tinggi. Diet masyarakat di Denmark menunjukkan 42% total kalori harian didapatkan dari lemak, namun dengan kadar asam lemak tak jenuh omega-3 yang sangat rendah (kurang dari 1% total kalori harian) dan asam lemak jenuh yang tinggi (22% total kalori). Studi lanjutan dilakukan selama 25 tahun kemudian dan didapati kejadian infark miokard sepuluh kali lebih tinggi pada populasi masyarakat Denmark.¹⁵

Stone¹⁶ melakukan kajian terhadap tiga buah studi epidemiologi prospektif pada sebuah populasi dan melaporkan bahwa pria yang mengonsumsi setidaknya sedikit ikan setiap minggunya memiliki angka mortalitas PJK yang lebih rendah dibandingkan pria yang tidak mengonsumsi ikan sama sekali.¹⁷⁻²⁰

Sampai sekarang, masih sedikit informasi yang menyebutkan efek ikan dan asam lemak omega-3 dan risiko penyakit jantung koroner pada wanita. Sebuah studi dilakukan terhadap wanita oleh *Nurses' Health Study* terdiri atas 7.6283 wanita usia 30-55 tahun yang bebas dari penyakit jantung. Studi ini menunjukkan konsumsi asam lemak omega-3 yang berasal dari tumbuhan (ALA—asam alfa-linolenat) menurunkan angka risiko relatif mortalitas akibat PJK (*relative risk* dari kuintil terendah ke tertinggi 1,00–0,55; *p*=0,01).²¹

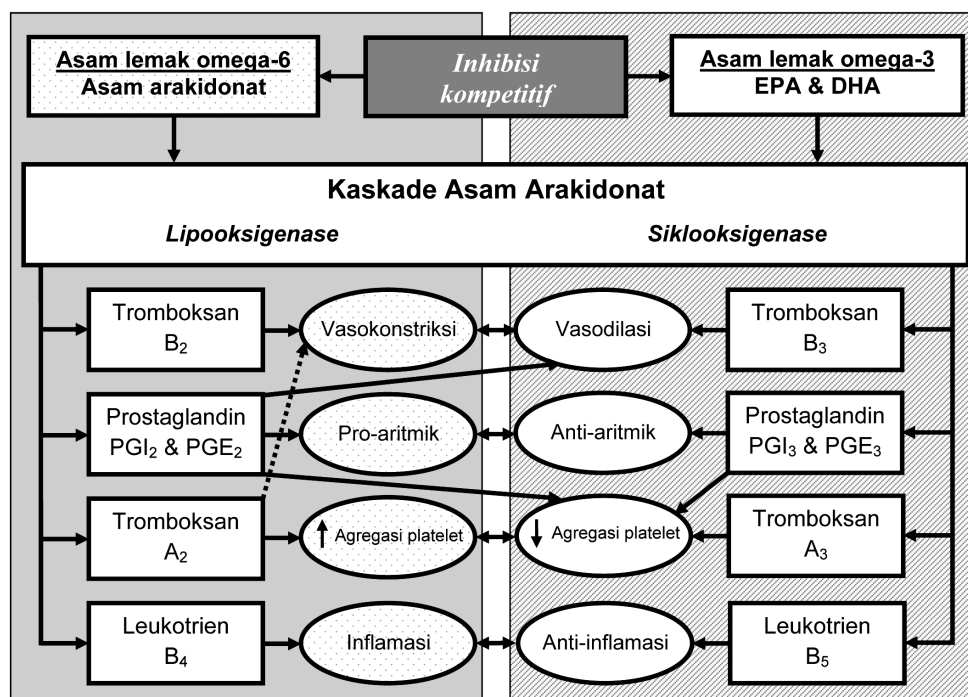
Asam lemak omega-3 memiliki efek pleiotropik

kardiometabolik dengan cakupan kerja yang luas. Salah satu uji oleh Burr et al. pada tahun 1989 (DART trial)²² menunjukkan penurunan mortalitas akibat PJK sebesar 29% pada kelompok yang mendapat suplementasi minyak ikan (200-400 gram minyak ikan per minggu) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil studi ini menarik banyak perhatian untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran minyak ikan dan asam lemak omega-3 sebagai bentuk pencegahan primer dan sekunder terhadap penyakit kardiovaskular.²³

Uji acak dengan minyak ikan dan hasil akhir angiografi memiliki hasil yang masih belum bisa dipastikan. Pada studi di Norwegia, 610 pasien menjalani operasi *coronary artery bypass graft* (CABG) dikelompokkan menjadi kelompok yang menerima minyak ikan (4 gram per hari) dan kelompok kontrol. Yang menjadi tolok ukur adalah patensi pembuluh cangkuk dalam satu tahun yang dinilai dengan angiografi. Oklusi pembuluh vena adalah sebesar 27% pada kelompok yang mendapat minyak ikan, dan sebesar 33% pada kelompok kontrol (OR 0,77; 95% IK 0,60-0,99; $p=0,34$).²⁴

Mekanisme Kerja Omega-3

Efek hipotrigliseridemia asam lemak omega-3 yang berasal dari minyak ikan telah banyak diteliti. Dalam kajian komprehensif studi pada manusia, Harris melaporkan bahwa konsumsi asam lemak omega-3 dari minyak ikan sebanyak ~4 g/hari menurunkan konsentrasi trigliserida serum sebesar 25%-30% dengan diiringi peningkatan LDL sebesar 5%-10% dan HDL sebesar 1%-3%.²⁵ Minyak ikan terutama memiliki efek terapeutik pada kondisi hipertrigliseridemia berat (lebih dari 750 mg/dL). Dosis omega-3 yang efektif berkisar antara 3-5 gram per hari, dan kadar ini hanya bisa dicapai suplementasi yang konsisten. Saat ini pula ditemukan bahwa EPA dan DHA memiliki efek menurunkan kadar trigliserida.²⁶ Pasien yang mengonsumsi lebih dari 3 gram EPA+DHA dari suplemen harus berada di bawah pengawasan klinisi, karena Food and Drug Administration (FDA) di Amerika Serikat menemukan konsumsi berlebih kedua komponen ini dapat menyebabkan perdarahan pada beberapa individu.²⁷ Sebaliknya, asupan yang bersifat kardioprotektif bisa didapat dengan dosis yang lebih



Gambar 1. Efek berlawanan asam lemak omega-6 dan omega-3 pada kaskade asam arakidonat yang dapat memengaruhi fungsi vaskular, inflamasi, agregasi platelet, dan ambang batas aritmia. DHA=asam dokosaheksaenoik; EPA = asam eikosapentaenoik; PGE = prostaglandin E; PGI = prostaglandin I; ↑ = meningkat; ↓ = menurun⁵²

rendah (~1 gram per hari) dengan efek samping minimal dan hal ini bisa didapatkan dengan diet.

Asam lemak omega-3 EPA dan DHA meningkatkan aktivitas siklooksigenase yang kemudian meningkatkan kadar tromboksan B₂ sehingga terjadi vasodilasi. Selain itu, prostaglandin PGI₂ dan PGE₂ meningkat sehingga menurunkan ambang batas aritmia dan bersama tromboksan A₂ menurunkan agregasi platelet. Leukotrien B₄ juga meningkatkan aktifitas anti-inflamasi (**Gambar 1**).⁶⁷

Tekanan darah

Asam lemak omega-3 juga menunjukkan efek hipotensif bergantung dari dosis yang diberikan dan derajat hipertensi yang diderita.²⁸ Pada studi meta-analisis, Morris et al.²⁹ ditemukan penurunan tekanan darah yang signifikan sebesar -3,4/-2,0 mmHg pada studi terhadap kelompok yang mendapat suplementasi asam lemak omega-3 sebesar 5,6 gram per hari. Hasil yang serupa ditemukan oleh Appel et al. yang menunjukkan penurunan tekanan darah sebesar -5,5/-3,5 mmHg.³⁰ DHA menunjukkan efek yang lebih bermakna dibandingkan dengan EPA dalam menurunkan tekanan darah.³¹ Namun demikian, masih perlu studi lebih lanjut mengenai penggunaan dosis tinggi untuk menurunkan tekanan darah.

Trombosis dan hemostasis

Asam lemak omega-3 terbukti dapat menurunkan agregasi platelet,^{32,33} menyebabkan pemanjangan waktu perdarahan.³⁴ Beberapa studi menunjukkan bahwa minyak ikan dapat meningkatkan fibrinolisis. Dengan adanya EPA, produksi tromboksan A₂ meningkat dibandingkan dengan tromboksan A₂—sebuah vasokonstriktor yang poten dan aktivator platelet yang berasal dari asam arakidonat.³⁵ EPA kemudian menetralkan efek tromboksan A₂ dengan memproduksi prostaglandin yang menghambat agregasi platelet dan menyebabkan vasodilasi. Sekalipun konsumsi omega-3 berasosiasi negatif dengan kadar fibrinogen, faktor VIII, dan faktor von-Willebrand, bukti terbaru studi *Coronary Artery Risk Development In young Adults* (CARDIA) menemukan hubungan yang tidak signifikan antara asupan ikan dan asam lemak omega-3 dengan faktor koagulasi ini.^{36,37} Minyak ikan dengan dosis empat gram per hari tidak memengaruhi waktu perdarahan ataupun angka episode perdarahan pada studi terhadap 511 pasien yang mendapat aspirin atau

warfarin setelah prosedur CABG. Namun demikian, karena potensi memanjangnya waktu perdarahan dan interaksi dengan warfarin, pasien dalam pengobatan antikoagulan harus dimonitor dengan ketat dan dosis antikoagulan harus disesuaikan bila perlu.³⁸

Inflamasi, trombosis, dan fungsi endotel memiliki mekanisme molekular yang serupa dan pada dasarnya merupakan sebuah proses yang saling terkait secara intrinsik.³⁹ Efek anti-inflamasi dari asam lemak omega-3 diperkirakan dimediasi oleh berkurangnya sintesis molekul inflamasi dari asam lemak omega-6. Produk metabolisme asam arakidonat, termasuk prostaglandin, leukotriene, lipoksin, dan produk epoksigenase, merupakan regulator penting dari fungsi seluler; mayoritas produk ini memiliki efek aterogenik dan trombotik. EPA merupakan substrat kompetitif untuk enzim yang bekerja pada kaskade asam arakidonat (**Gambar 1**). Keterlibatan EPA menghasilkan produk akhir yang berbeda, yang kebanyakan berlawanan dengan produk hasil metabolisme asam arakidonat.⁴⁰ Asam lemak omega-3 juga melawan metabolit asam lemak omega-6 dengan meningkatkan produksi leukotriene B₄ yang inaktif dan secara kompetitif menghambat leukotriene B₄ dari asam arakidonat yang bersifat sangat inflamatorik. Terdapat hipotesis bahwa properti anti-inflamasi tersebut yang dapat menurunkan inflamasi aterogenik vaskular.^{36,41}

Namun demikian, beberapa studi mempertanyakan efek asam lemak omega-3 terhadap inflamasi. Pada studi terhadap mencit yang mengalami cedera tulang belakang, pemberian EPA dan DHA tidak dapat membalikkan respons inflamasi hepatic yang disebabkan laminektomi atau cedera tulang belakang. Studi tersebut menunjukkan beberapa efek anti-inflamasi DHA, namun tidak ada peran EPA.⁴² Omega-3 juga memperbaiki fungsi endotel dengan menginduksi pelepasan NO (nitrik oksida) sel endotel.⁴³ Asam lemak omega-3 juga menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik saat istirahat dengan menginkorporasi EPA dan DHA ke dalam membran fosfolipid dan oleh karenanya meningkatkan COMPLIANS arteri sistemik.⁴³

Anti-aritmik

Mengubah keseimbangan produk asam lemak omega-6 dan omega-3 juga memengaruhi ambang batas aritmia karena hampir semua prostaglandin yang diproduksi dari asam arakidonat bersifat proaritmik, sedangkan produksi dari EPA tidak proaritmik.⁴⁴ Kemungkinan

asam lemak omega-3 (termasuk asam alfa-linolenik) dapat menurunkan kejadian henti jantung mendadak didasarkan pada bukti studi kohort prospektif,⁴⁵ studi *case-control*,⁴⁶ dan empat uji intervensi diet.⁴⁷⁻⁵⁰ Mekanisme yang mendasari hal ini bukan pada kemampuannya menurunkan kadar kolesterol atau tekanan darah ataupun efek anti-trombotiknya, melainkan pada efek asam lemak omega-3 langsung pada miokardium. EPA dan DHA ditemukan dapat menurunkan detak jantung dan meningkatkan kapasitas pengisian ventrikel kiri.^{51,52}

Asam lemak omega-3 juga secara langsung memengaruhi detak jantung karena kemampuannya menghambat kanal natrium pada miosit dan memperpanjang periode refrakter relatif. Oleh karenanya, tegangan yang lebih tinggi dibutuhkan untuk mendepolarisasi membran sel dan detak jantung akan berkurang.⁴³ Omega-3 juga mencegah kelebihan kalsium dengan menjaga aktivitas kanal kalsium tipe-L pada periode stres.⁵³ Percobaan pada mencit⁵⁴ dan anjing^{55,56} menunjukkan bahwa premedikasi dengan omega-3 menurunkan tingkat kerusakan pada miokardium dan kejadian disritmia ventrikel ketika serangan jantung diinduksi pada hewan-hewan tersebut. Observasi serupa menunjukkan kucing yang mendapat minyak ikan terlindungi dari kerusakan serebral setelah dilakukan induksi stroke.⁵⁷

Rekomendasi

Rata-rata konsumsi asam lemak omega-3 di Amerika Serikat adalah sekitar 1,6 gram per hari ($\approx 0,7\%$ dari 2.200 kkal harian). Sumber utama omega-3 didapat dari minyak sayur dan konsumsi ikan.⁵⁸ Minyak sayur (kedelai dan kanola) merupakan sumber utama ALA; dan ikan menjadi sumber utama EPA dan DHA. Berdasarkan angka tersebut, asam alfa-linolenik dikonsumsi sebesar $\sim 1,4$ gram per hari dan hanya 0,1–0,2 gram per hari yang berasal dari EPA dan DHA. Semua ikan merupakan sumber utama dari EPA dan DHA, namun demikian kuantitasnya berbeda pada setiap spesies ikan. Ikan yang ditanam cenderung memiliki EPA dan DHA yang rendah dibanding dengan ikan liar.⁵⁹

Beberapa negara (Kanada, Swedia, Inggris, Australia, dan Jepang) dan juga Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization/WHO) dan Organisasi Atlantik Utara telah menyetujui sebuah rekomendasi berbasis populasi untuk konsumsi asam lemak omega-3 harian. Rekomendasi harian yaitu

EPA+DHA sebanyak 0,3–0,5 gram/hari dan asam alfa-linolenik sebesar 0,8–1,1 gram/hari.⁵⁹

Rekomendasi AHA pada pasien tanpa penyakit jantung koroner adalah untuk mengonsumsi ikan terutama haring, makarel, salmon, sarden, atau tuna setidaknya dua kali per minggu, termasuk minyak dan makanan yang kaya akan asam alfa-linolenic yaitu kanola/*flaxseed*/minyak kedelai, dan *English walnuts*. Sedangkan rekomendasi pada pasien dengan penyakit jantung koroner adalah konsumsi EPA+DHA sebanyak 1 gram/hari. Pasien yang membutuhkan penurunan trigliserida disarankan untuk mengonsumsi EPA dan DHA preskripsi sebanyak 2–4 gram/hari. Kapsul minyak ikan yang paling banyak beredar di Amerika Serikat saat ini menyediakan 180 mg EPA dan 120 mg DHA per kapsul. Penting bagi para konsumen untuk membaca label nutrisi pada setiap kemasan untuk menentukan kadar EPA dan DHA pada kapsul minyak ikan.⁵⁹

Venturini et al. menemukan bahwa pemberian minyak ikan dan minyak zaitun memiliki efek sinergis yang menguntungkan pada metabolisme lipid dan stres oksidatif pada pasien dengan sindroma metabolik.⁶⁰ Temuan utama studi ini adalah bahwa minyak zaitun murni yang diberikan bersamaan dengan minyak ikan dapat meningkatkan metabolisme lipid, menekan pro-oksidan, dan meningkatkan pertahanan anti-oksidan. Mekanisme minyak zaitun murni dapat memberikan efek protektif dijelaskan oleh aktivitas polifenol atau gabungan polifenol dan kandungan asam lemak tidak jenuh (*monounsaturated fatty acid*/MUFA). Minyak zaitun ditemukan dapat melawan oksidasi LDL, juga bertindak sebagai anti-oksidan yang memutus rantai peroksidase lipid.⁶¹

Third Report of the National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel (ATP) III—tidak merekomendasikan angka pasti per hari namun mendukung rekomendasi AHA dalam perihal mengonsumsi ikan. Konsumsi 1–2 gram merupakan suatu pilihan dalam ATP III sebagai upaya pencegahan sekunder, namun dibutuhkan uji klinis yang lebih definitif sebelum dosis besar tersebut dapat direkomendasikan secara kuat sebagai pencegahan primer maupun sekunder.⁷

Suplemen Omega-3

Omega-3 banyak dijumpai di pasaran sebagai suplemen bebas. Selama lebih dari dua dekade, beberapa uji acak telah mengevaluasi efikasi suplemen omega-3

untuk berbagai kondisi kardiovaskular dan telah menghasilkan berbagai kesimpulan. Terdapat beberapa uji investigasi efek suplementasi omega-3 dalam mengurangi kejadian kardiovaskular dan mortalitas pada pasien dengan riwayat infark miokard atau gagal jantung kronik; sementara uji lain menentukan efikasinya sebagai pencegahan sekunder. Sebuah uji terkontrol acak terbuka pada era pre-statin di Italia mendemonstrasikan bahwa suplementasi dengan omega-3 sebanyak 1 gram per hari secara signifikan menurunkan angka kematian, infark miokard non-fatal, dan stroke non-fatal pada 2.836 pasien yang diikuti selama periode 42 bulan.⁶² Uji lainnya di Belanda dan Prancis menunjukkan suplementasi dengan rata-rata EPA 226 mg dan DHA 150 mg per hari tidak menurunkan risiko kardiovaskular secara signifikan.^{63,64}

Dalam konteks gagal jantung, uji plasebo terkontrol di Italia menunjukkan sedikit penurunan pada risiko mortalitas PJK dan angka perawatan di rumah sakit karena alasan kardiovaskular pada 3.494 pasien yang mengonsumsi suplemen omega-3 sebanyak 1 gram per hari selama rata-rata 3,9 tahun.⁶⁵

Pada suatu studi randomisasi tanpa *blinding*, pemberian omega-3 sebanyak 6 g/hari pada pasien dengan fibrilasi atrium persisten lebih dari satu bulan setelah kardioversi menunjukkan angka kejadian berulang fibrilasi atrium sebesar 38,5% pada kelompok yang diberikan omega-3 berbanding 77,5% pada kelompok plasebo ($p < 0,001$, NNT 3).⁶⁶

Kesimpulan

Sekalipun banyak sekali studi yang mempertimbangkan suplementasi omega-3, bukti yang ada masih belum memberikan hasil yang jelas mengenai keuntungan suplemen ini, dengan hasil uji yang positif dan negatif. Selain itu, pemberian suplemen ini juga belum bebas dari risiko perdarahan dan risiko stroke perdarahan membutuhkan studi dan perhatian lebih lanjut. Kami menyimpulkan bahwa pemberian suplemen omega-3 sebagai bentuk pencegahan sekunder pada kelompok pasien berisiko tinggi PJK dapat dipertimbangkan namun dengan memperhatikan efek samping seperti perdarahan dan penyesuaian dosis yang tepat.

Secara kolektif, data di atas mendukung rekomendasi yang dibuat oleh pedoman diet AHA untuk memberikan setidaknya dua porsi ikan setiap minggunya (terutama ikan yang berlemak). Sebagai

tambahan, data di atas juga mendukung pemberian minyak nabati (minyak kedelai, kanola, walnut, *flaxseed*) dan makanan lain yang kaya asam alfa-linolenik sebagai komponen diet sehat pada populasi umum. Suplementasi omega-3 pada pasien dengan PJK sebanyak ~1 gram/hari dapat memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dengan diet semata. Namun hal ini tetap harus dikonsultasikan dengan klinisi untuk mempertimbangkan efek samping perdarahannya. Pengadaan suplemen omega-3 berkualitas tinggi dan bebas kontaminasi menjadi ketentuan utama dalam penggunaannya yang ekstensif di masa yang akan datang.

Daftar Singkatan

AHA: American Heart Association
 ALA: asam alfa-linolenat
 ATP: *adult treatment panel*
 CABG: *coronary artery bypass graft*
 CARDIA: *Coronary Artery Risk Development In young Adults*
 DHA: asam dokosaheksaenoik
 EPA: asam eikosapentanoik
 FDA: Food and Drug Administration
 HDL: *high density lipoprotein*
 NCEP: *National Cholesterol Education Program*
 PJK: penyakit jantung koroner/*coronary heart disease* (CHD)
 TG: trigliserida
 WHO: World Health Organization/Organisasi Kesehatan Dunia

Daftar Pustaka

- Demonty I, Chan YM, Pelled D, Jones PJH. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:1534-42.
- Piepoli MF, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016. [cited 2016 June 10]; Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/06/08/eurheartj.ehw106.long>.
- Harper CR, Jacobson TA. The fats of life: The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2001;161:2186-92.
- Schultz H. Retail omega-3s sales to hit \$34.7 billion in 2016, report predicts. 2012. [cited 2013 September 17]; Available from: <http://www.nutraingredients-usa.com/Markets/Retail-omega-3s-sales-to-hit-34.7-billion-in-2016-report-predicts>.

5. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. 2005;294:1255-9] + [Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Graciani A, et al. Mortality attributable to cardiovascular risk factor in Spain. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(suppl): S18-21.
6. World Health Organization. WHO fact sheet: Global status report on non-communicable disease 2014. WHO. 2014. [cited 2016 June 10]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
7. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
8. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circ*. 1998;97:1029-36.
9. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77:1179-84.
10. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol*. 2000;86:943-9.
11. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81:7B-12B.
12. Eckel H, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
13. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L; on behalf of European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidemia associated with diabetes and metabolic syndrome: A position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:665-82.
14. Dyerberg J, Bang HO, Stoffensen E, et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet*. 1978;2:117-119.
15. Kroman N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand*. 1980;208:401-406.
16. Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Circulation*. 1996;94:2337-40.
17. Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality in and elderly population. *Int J Epidemiol*. 1995;24:340-5.
18. Kromhout D, Bosschiet EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;312:1205-9.
19. Shekelle RB, Missell L, Paul O, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985;313:820. Letter.
20. Dolecek TA, Granditis G. Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet*. 1991;61:205-16.
21. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:890-7.
22. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
23. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2747-2757. doi: 10.1161/01.CIR.0000038493.65177.94.
24. Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, et al. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol*. 1996;77:31-36.
25. Harris WS, Connor WE, Alam N, et al. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res*. 1988;29:1451-60.
26. Grimsgaard S, Bonaa KJ, Hansen JB, et al. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:6490659.
27. Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration. Letter responding to a request to reconsider omega-3 fatty acids and coronary heart disease. Docket No. 91N-0103. February 8, 2002. Available at: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ltr82.html>. Accessed June 6, 2016.
28. Howe PR. Dietary fats and hypertension: Focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;827:339-52.
29. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993;88:523-33.
30. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ, et al. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med*. 1993;153:1429-38.
31. Mori TA, Watts GF, Burke V, et al. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the forearm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation*. 2000;102:1264-9.
32. Agren JJ, Vaisanen S, Hanninen O, et al. Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57:419-21.
33. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:279-86.

34. Cohen MG, Rossi JS, Garbarino J, et al. Insights into the inhibition of platelet activation by omega-3 polyunsaturated fatty acids: Beyond aspirin and clopidogrel. *Thromb Res*. 2011;128(4):335-40.
35. Harris WS, Miller M, Tighe AP, et al. Omega-3 fatty-acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):12-24.
36. Mozzafarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67.
37. Archer SL, Green D, Chamberlain M, et al. Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1119-23.
38. Eritsland J, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P. Long-term effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on hemostatic variables and bleeding episodes in patients with coronary artery disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995;6:17-22.
39. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*. 2005;25:1321-1324.] + [Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: Implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:673-86.
40. Mori T, Beilin L. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:461-7.
41. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*. 2002;21:495-505.
42. Weylandt KH, Chiu CY, Gomolka B, et al. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: Towards an understanding of resolvins and protectin formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012;97(3-4):73-82.
43. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;79(3-5):109-15.
44. Li Y, Kang J, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the contraction of cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Prostaglandins*. 1997;54:511-30.
45. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA*. 1998;279:23-8.
46. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA*. 1995;274:1363-7.
47. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
48. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999;354:447-55.
49. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JK, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death on myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
50. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11:485-91.
51. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, et al. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:52-9.
52. Kromhout D, et al. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *European Heart Journal*. 2012;33:436-43.
53. Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:1760-4.
54. Pepe S, McLennan PL. Dietary fish oil confers direct antiarrhythmic properties on the myocardium of rats. *J Nutr*. 1996;126:34-42.
55. Kinoshita I, Itoh K, Nishida-Nakai M, et al. Antiarrhythmic effects of eicosapentaenoic acid during myocardial infarction-enhanced cardiac microsomal (Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase activity. *Japan Circ J*. 1994;58:903-12.
56. Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Lipids*. 1997;32:1161-8.
57. Black KL, Culp B, Madison D, et al. The protective effects of dietary fish oil on focal cerebral infarction. *Prostaglandins Med*. 1979;3:257-68.
58. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):179S-188S.
59. Kris-Etherton MK, et al. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acid and cardiovascular disease. *Circ*. 2002;106:2747-57.
60. Venturini D, Simao AC, Urbano MR, Dichi I. Effects of extra virgin olive oil and fish oil on lipid profile and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2015;31:834-40.
61. Fit M, Covas MI, Lamuela-Ravent RM, et al. Protective effect of olive oil and its phenolic compounds against low density lipoprotein oxidation. *Lipids*. 2000;35:633-8.
62. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999;354(9177):447-55.
63. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of

- B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: A randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273.
64. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial Group n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2015–26.
65. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223–30.
66. Kumar S, et al. Long-term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reduces the recurrence of persistent atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart Rhythm*. 2012;9:483–91.
67. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*. 2010 Mar;2(3):355–74.
69. Bergstrom, Danielson, Klenberg, and Samuelsson. The Enzymatic Conversion of Essential fatty Acids into Prostaglandins. *The Journal of Biological Chemistry*. 1964 Nov;239(11):PC4006-PC4008.